

Structural alterations in peripheral arteries during experimental heart failure : opposing effects of vasoconstrictors and vasodilators

Citation for published version (APA):

Heeneman, S. (1997). *Structural alterations in peripheral arteries during experimental heart failure : opposing effects of vasoconstrictors and vasodilators*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19970522sh>

Document status and date:

Published: 01/01/1997

DOI:

[10.26481/dis.19970522sh](https://doi.org/10.26481/dis.19970522sh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

1

2

3

4

5

6

Summary

Samenvatting

Curriculum Vitae

Dankwoord

Summary

Heart failure is not a disease but a syndrome, in which the heart is unable to pump sufficient blood to meet the metabolic demands of the peripheral tissues. The initial event can be ischemic heart disease, chronic hypertension or valvular dysfunction. The deterioration of cardiac function is compensated by cardiac hypertrophy and ventricular dilatation. However, the syndrome of heart failure involves more than the heart itself. When the perfusion pressure to peripheral organs drops, a number of neurohumoral systems will be activated, resulting in peripheral vasoconstriction and water retention. Also, the heart is an integral part of the systemic circulation and peripheral vascular tone and resistance are important determinants of afterload and cardiac function. An important aspect of the neurohumoral systems is their dual role in peripheral vascular function and structure. The effectors of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system, norepinephrine and angiotensin II, mediate vasoconstriction, but also stimulate vascular smooth muscle cell growth. Vasodilating systems, such as the natriuretic peptides and endothelial-derived nitric oxide (NO), on the other hand, are inhibitors of vascular smooth muscle cell growth. The increase in plasma concentrations of norepinephrine, angiotensin II, atrial natriuretic peptide and the increase in local activity of NO as seen in heart failure may therefore not only alter the hemodynamics, but also the peripheral vascular structure. The aim of this thesis was to investigate whether structural alterations in peripheral arteries develop during experimental heart failure and to determine the role of neurohumoral activation in the regulation of peripheral vascular structure.

To address these questions, an animal model (rat) was used, in which heart failure was induced by ligation of the left coronary artery. Sham-operated rats (no ligation) served as controls. In the first experiment, the development of peripheral structural vascular alterations was studied. One, 3, 5 or 12 weeks after induction of myocardial infarction (MI) or sham operation, several large and small arteries were excised and medial cross-sectional area and media-to-lumen ratios of vessel rings were measured. During the experimental period, body weight gain was equal in both sham and MI rats. In the sham rats, this was accompanied by a parallel increase in the medial cross-sectional area of several large conduit arteries. This increase in medial cross-sectional area was not observed in the MI rats, which may be explained by a decrease in peripheral bloodflow. However additional experiments, in which the blood flow to several peripheral organs was measured 5 and 12 weeks after the operation, showed no major differences between sham and infarct rats. Determination of plasma concentrations of atrial natriuretic peptide and angiotensin II showed increased concentrations of plasma atrial natriuretic peptide and no differences for plasma angiotensin II in the MI rats, 12 weeks after the operation. Thus, the persisted increase in the plasma concentrations of a potential inhibitor of vascular smooth muscle cell growth could

explain the lack of increase in medial cross-sectional area of the large conduit arteries in MI rats.

The renin-angiotensin system is involved in the regulation of cardiovascular function and volume homeostasis through peripheral vasoconstriction and by water retention in the kidney, respectively. Given this important role in maintaining circulatory homeostasis, it is not surprising that the renin-angiotensin system is activated during heart failure. Plasma angiotensin II concentrations are increased in the acute phase after MI, normalize in the compensated phase and increase again in overt heart failure. However, angiotensin II may have adverse effects on cardiovascular function and/or function in the phase of overt heart failure. Indeed, a significant positive correlation between mortality and plasma concentrations of angiotensin II have been reported in patients with heart failure. To test the hypothesis that increased plasma concentrations of angiotensin II have adverse effects in conditions of an already reduced cardiac output, angiotensin II was infused in sham and MI rats for 14 days (chapter 3). A control infusion of saline was given to separate groups of sham and MI rats for 14 days. To determine the effects of angiotensin II on cardiac function, several hemodynamic parameters (cardiac output, stroke volume, total peripheral resistance, mean arterial blood pressure) were measured in conscious rats. The results show that cardiac function was significantly reduced in saline infused MI rats. Infusion of angiotensin II significantly decreased cardiac function in sham rats. Thus, as both the induction of a MI and the infusion of angiotensin II decreased cardiac function, a substantial decrease in cardiac function was expected in the angiotensin II infused MI rats. This however, was not found. The infusion of angiotensin II in MI rats resulted in comparable decreases in cardiac function compared to saline infused MI rats. Also, other expected findings of the exogenous angiotensin II infusion, e.g. an increase in mean arterial blood pressure and hypertrophy of the peripheral vascular wall were observed in the sham rats, but not in the MI rats. To determine whether an activation of vasodilating and growth-inhibiting systems such as the natriuretic peptides and NO could be involved in this suppression of the hypertensive and hypertrophic effects of angiotensin II, plasma atrial natriuretic peptide and local vascular NO activity (determined by aortic cyclic GMP concentration) were measured. It was found that plasma atrial natriuretic peptide and aortic cyclic GMP concentrations were higher in the angiotensin II infused MI rats, compared to both saline infused MI rats and angiotensin II infused sham rats. This suggests that the activation of vasodilating and growth-inhibiting systems is involved in the suppression of the hypertensive and hypertrophic effects of angiotensin II in MI rats.

Another possible explanation for the suppression of hypertensive and hypertrophic effects of angiotensin II in MI rats, is a change in angiotensin (AT) receptor expression. The AT subtype 1 (AT₁) receptor mediates the vasoconstricting and growth-stimulating effects of angiotensin II. The AT subtype 2 (AT₂) receptor antagonizes these effects and mediates vasodilation and growth-

inhibition. Thus, a relative upregulation of the AT₂ receptor in the angiotensin II infused MI rats, could explain the suppression of hypertensive and hypertrophic effects of angiotensin II in MI rats. To examine this hypothesis, angiotensin II infused sham and MI rats were treated with an AT₂ receptor antagonist (chapter 4). Mean arterial blood pressure and medial cross-sectional areas were measured after 14 days of infusion. Results showed that the infusion of the AT₂ antagonist did not further increase the blood pressure of angiotensin II infused sham rats. Also, medial cross-sectional areas of most large conduit arteries did not change in these rats. In the MI rats, however, the co-infusion of angiotensin II and the AT₂ antagonist substantially increased mean arterial blood pressure, although it had no effect on the medial cross-sectional areas of large conduit arteries. From these data, it can be concluded that the AT₂ receptor is involved in the suppression of blood pressure during the infusion of angiotensin II in MI rats, but does not mediate the suppression of its hypertrophic effect on the peripheral vascular wall.

In the last experimental chapter, the possible involvement of NO was investigated (chapter 5). The vascular endothelium is involved in the synthesis of NO, which is important in the regulation of basal vascular tone. This NO synthesis can be suppressed by specific NO synthase inhibitors. One of these inhibitors L-NAME, was infused in sham and MI rats for 14 days. In addition, a co-infusion of L-NAME and angiotensin II was given to MI rats. Results showed that L-NAME increased the blood pressure and increased the medial cross-sectional area of several large conduit arteries in sham rats. In the MI rats, L-NAME infusion resulted in a small increase in mean arterial blood pressure, but blood pressure levels were still significantly lower compared to L-NAME infused sham rats. Measurements of peripheral vascular structure demonstrated a significant increase in medial cross-sectional area of the carotid artery but no changes in the other large conduit arteries investigated. The co-infusion of L-NAME and angiotensin II did not result in a further increase of mean arterial blood pressure, but the medial cross-sectional area of the large conduit arteries increased significantly. Thus, the results of chapter 4 and 5 demonstrate that different systems are involved in the suppression of hypertensive and hypertrophic effects of angiotensin II in MI rats. The AT₂ receptor seems to be involved in the blood pressure regulation in these rats, while the NO system seems to play a role in the regulation of peripheral vascular structure.

In conclusion, structural alterations in peripheral arteries during experimental heart failure do exist. The observations in this thesis that (i) structural alterations in peripheral arteries develop slowly and that (ii) stimulators of vascular growth do not induce the anticipated remodeling of vascular structure, lead to the conclusion that these vascular structural alterations are the result of a well balanced, parallel activation of growth-inhibiting/vasodilating systems, rather than a specific adaptation of the vascular system to the cardiac dysfunction.

Samenvatting

Hartfalen wordt gekenmerkt door een afgenomen pompfunctie van het hart. Hierdoor schiet de circulatie tekort in het transport van voedingsstoffen naar en afvalstoffen vanuit weefsels en organen. De klachten van de patiënt bestaan uit kortademigheid bij inspanning, en naarmate de pompfunctie verder achteruit gaat, ook in rust. Andere klachten zijn vermoeidheid en vochtretentie. De oorzaken van dit complexe ziektebeeld kunnen zijn; ischemische hartziekte (hartinfarct), langdurige hypertensie, klepatwijkingen of een combinatie van deze 3 factoren. Als de pompfunctie van het hart afneemt, probeert het lichaam het verlies aan orgaanperfusie te compenseren. Het hart zelf compenseert het verlies aan kracht door een toename van de wandmassa (*hypertrofie*). Daarnaast worden verschillende neurohormonale systemen geactiveerd. Het best bekend zijn de activatie van het sympathisch zenuwstelsel, het renine-angiotensine systeem, de natriuretische peptiden en het stikstof-oxide (NO) 'systeem'.

In dit kader is het belangrijk te beseffen dat hartfalen niet alleen wordt bepaald door afwijkingen van het hart zelf. Een deel van de pompfunctie van het hart wordt bepaald door de eigenschappen van de ermee verbonden vaatboom (perifere slagaders=arteriën). Zo zal bij een vernauwing van deze perifere arteriën de pompkracht van het hart moeten toenemen om de orgaanperfusie op peil te houden. De effecten van de zojuist genoemde neurohormonale systemen zijn voor een belangrijk deel gericht op de perifere organen en arteriën. De activatie van het sympathisch zenuwstelsel en renine angiotensine systeem leidt onder andere tot perifere vaatvernauwing. Het renine-angiotensine systeem is daarnaast ook betrokken bij het vasthouden van water en zouten in de nieren (vochtretentie). Een natuurlijke tegenhanger voor de effecten van deze systemen zijn de natriuretische peptiden, die zorgen voor vaatverwijding en afscheiding van water door de nieren. NO is eveneens een belangrijke vaatverwijder van perifere arteriën.

Een ander belangrijk aspect van deze neurohormonale systemen is dat ze, naast hun functionele effecten op perifere arteriën, ook een rol spelen in groei van de cellen in de vaatwand. De belangrijkste celtypen in de perifere vaatwand zijn gladde spiercellen en de vaatwand-bekledende endotheelcellen. Tijdens een activatie van het renine-angiotensine systeem zal de concentratie van angiotensine II in het bloed stijgen; hetzelfde geldt voor noradrenaline tijdens een activatie van het sympathische zenuwstelsel. Deze hormonen stimuleren de groei van de gladde spiercellen in de vaatwand. Ook hier zijn de natriuretische peptiden en NO natuurlijke tegenhangers; zij remmen de celgroei.

Compensatie-mechanismen op het niveau van de perifere arteriën zouden belangrijk kunnen zijn in het verloop van het klinisch ziektebeeld en de uiteindelijke prognose van hartfalen. Hartfalen wordt gekenmerkt door een verhoging van de perifere weerstand, vermoedelijk veroorzaakt door perifere vaatvernauwing. Echter gezien de potentiële effecten van de neurohormonale

systemen op vaatgroei, is het niet uitgesloten dat ook structurele veranderingen van de vaatwand een rol spelen in deze functionele veranderingen. Tot nu toe, is echter weinig onderzoek verricht naar mogelijke structurele veranderingen in de perifere arteriën tijdens hartfalen. In dit proefschrift worden experimenten beschreven waarin (1) het optreden van structurele veranderingen in de perifere arteriën tijdens hartfalen en (2) de potentiële rol van de neurohormonale activatie hierin, onderzocht zijn. In de experimenten is een diemodel (rat) gebruikt, waarbij hartfalen geïnduceerd werd door afbinden van de linker kransslagader van het hart. Deze operatie resulteert in een hartinfarct dat ongeveer de helft van de linker hartkamer omspant. In ieder experiment werden eveneens controle dieren geopereerd, die een soortgelijke operatie ondergaan, maar waarbij niet de linker kransslagader werd afgebonden (schijn-geopereerde dieren).

Allereerst is gekeken of in dit model voor experimenteel hartfalen structurele veranderingen in de perifere vaatboom optreden (hoofdstuk 2). Na de operatie waarin de dieren wel of geen hartinfarct kregen, werden na 1, 3, 5 en 12 weken, verschillende grote en kleine slagaders bestudeerd. Structurele veranderingen van de perifere vaatwand werden gemeten door, van een dwarsdoorsnede van een vat, het vaatwandoppervlak en de verhouding tussen vaatwand- en lumenoppervlak te meten. Tijdens de experimentele periode, nam het lichaamsgewicht van beide groepen toe. In de controle dieren ging dit gepaard met een toename in vaatwandoppervlak van de grote arteriën. In de infarct dieren, echter, trad deze toename in vaatwandoppervlak van de grote arteriën niet op. Bovendien bleek dat de verhouding tussen vaatwand- en lumenoppervlak van de kleinere arteriën na 12 weken kleiner was dan in de schijn-geopereerde dieren. Zoals al gezegd waren de lichaamsgewichten van schijn-geopereerde en infarct dieren niet verschillend, dus werd gezocht naar andere mogelijke verklaringen voor deze bevindingen. Het wordt algemeen aangenomen dat veranderingen in de bloeddoorstroming van een vat (=doorbloeding) invloed heeft op het vaatwandoppervlak. Verlaging van de doorbloeding zal het vaatwandoppervlak verkleinen. Aangezien de infarct dieren een slechtere pompfunctie van het hart hebben, is een verlaging van de doorbloeding in de perifere arteriën niet uitgesloten. Om dit te onderzoeken is in aparte groepen van schijn-geopereerde en infarct dieren 5 en 12 weken na de operatie de doorbloeding naar verschillende perifere organen gemeten. Uit de resultaten bleek dat de perifere doorbloeding niet belangrijk verschilde tussen infarct en schijn-geopereerde dieren. Dus ook de doorbloeding lijkt geen factor van belang te zijn in het uitblijven van groei in het vaatwandoppervlak van de grote arteriën in infarct dieren. Een tweede mogelijke verklaring kan berusten op neurohormonale activatie. Het bleek dat 12 weken na operatie de plasma concentratie van één van de natriuretische peptiden (atrium-natriuretisch peptide) verhoogd was in de infarct dieren, de plasma concentratie van angiotensine II verschilde niet tussen infarct en schijn-geopereerde dieren. Aangezien de natriuretische peptiden de groei van gladde spiercellen in de perifere vaatwand remmen, zou de blijvende

activatie van de natriuretische peptiden een rol kunnen spelen in het achterblijven van vaatgroei van de grote arteriën in infarct dieren.

Het renine-angiotensine systeem speelt een belangrijke rol in de regulatie van perifere weerstand en bloedvolume. In de vroege fase na een hartinfarct draagt angiotensine II bij aan het op peil te houden van de verminderde orgaanperfusie door middel van vaatvernauwing en waterretentie. Als de verschillende compensatiemechanismen in balans zijn en de orgaanperfusie op peil is, zal de activiteit van het renine-angiotensine systeem weer geactiveerd worden en de concentratie van circulerend angiotensine II stijgt. Het is niet bekend of de stijging van circulerend angiotensine II verband houdt met de verslechtering van de pompfunctie van het hart in deze fase. Om dit te onderzoeken werd gedurende 2 weken een continu infuus gegeven van angiotensine II aan infarct en schijn-geopereerde dieren (hoofdstuk 3). Naast deze 2 groepen (schijn-geopereerde en infarct dieren met angiotensine II infuus) werd ter controle ook een infuus van fysiologisch zout gegeven in zowel schijn-geopereerde als infarct dieren. Allereerst werden in de 4 groepen verschillende hemodynamische parameters gemeten, zoals hartminuutvolume (volume dat het hart uitpompst per minuut), slagvolume (volume dat het hart uitpompst per slag), perifere weerstand, hartfrequentie en bloeddruk. De resultaten toonden aan dat, zoals verwacht, de pompfunctie na een infarct verminderd is. Ook bleek dat de infusie van angiotensine II in de schijn-geopereerde dieren een substantiële verlaging van de pompfunctie tot gevolg had. Dus, zowel een infarct als de infusie van angiotensine II verlagen de pompfunctie. Met deze resultaten in het achterhoofd werd verwacht dat de combinatie van angiotensine II infuus en de aanwezigheid van een infarct, de pompfunctie sterk zou verlagen. Dit was niet het geval. Het bleek dat de angiotensine II infuus in infarct dieren zorgde voor een vergelijkbare daling in pompfunctie als in zout geïnfundeerde infarct dieren. Een stijging van de plasma concentratie angiotensine II in infarct dieren lijkt dus niet verantwoordelijk voor een verslechtering van de pompfunctie. De infusie van angiotensine II in de schijn-geopereerde dieren had bovendien een substantiële bloeddrukstijging én een toename van het vaatwandoppervlak van de grote arteriën tot gevolg. Echter, angiotensine II infuus in infarct dieren had slechts een lichte bloeddrukstijging tot gevolg en het vaatwandoppervlak veranderde niet. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen liggen in de neurohormonale activatie tijdens de angiotensine II infuus. In dit experiment werden naast de plasma concentratie van angiotensine II, ook de plasma concentratie van atrium-natriuretisch peptide en een afgeleide van NO activiteit in de vaatwand gemeten. Uit deze bepalingen bleek dat de plasma angiotensine II concentratie in het plasma niet verschilde in zout geïnfundeerde schijn-geopereerde en infarct dieren en dat het angiotensine II infuus resulteerde in een vergelijkbare stijging van de plasma angiotensine II concentraties in schijn-geopereerde en infarct dieren. De meting aan de verschillende vaatverwijdende systemen toonde aan dat zowel de atrium-

natriuretisch peptide plasma concentratie als lokale activiteit van NO in de vaatwand hoger waren in de angiotensine II geïnfundeerde infarct dieren. Deze resultaten suggereren dat de sterkere activatie van natriuretische peptiden en NO (als vaatverwijdende en groei remmende systemen) verantwoordelijk zijn voor het laag houden van bloeddruk en het onveranderde vaatwandoppervlak in infarct dieren. Uit de resultaten van hoofdstuk 2 en 3 wordt geconcludeerd dat de activatie van de vaatverwijdende en groei-remmende systemen belangrijk is bij de regulatie van bloeddruk en structurele vaatwandveranderingen in infarct dieren.

Hormonale systemen zoals het renine-angiotensine systeem oefenen hun invloed op perifere arteriën en organen uit via specifieke celgebonden receptoren. Voor angiotensine II zijn dit de angiotensine (AT) receptoren. Uit onderzoek blijkt dat de AT receptoren heterogeen zijn, dat wil zeggen, dat verschillende subtypen bestaan met distincte functies. De belangrijkste en best beschreven AT receptoren zijn tot dusver de AT subtype 1 (AT1) en de AT subtype 2 (AT2) receptoren. Vaatvernauwing en groeistimulatie komen tot stand via de AT1 receptor. Recentelijk is duidelijk geworden dat de AT2 receptor een natuurlijke tegenhanger is van de AT1 receptor. Dus, de AT2 receptor reguleert vaatverwijding en groeiremming van de gladde spiercellen in de vaatwand. De resultaten van hoofdstuk 3, namelijk dat angiotensine II infuus in infarct dieren geen substantiële bloeddrukverhoging geeft en geen effect heeft op het perifere vaatwandoppervlak, zou verklaard kunnen worden door grotere rol van de AT2 receptoren. Om dit te onderzoeken is gebruik gemaakt van specifieke substanties die óf de AT1 óf de AT2 receptor remmen (zogenaamde receptor antagonisten). In dit experiment (hoofdstuk 4) werd opnieuw een angiotensine II infuus gegeven aan infarct of schijn-geopereerde dieren, al dan niet gecombineerd met een infusie met een specifieke AT2 antagonist. Opnieuw werden bloeddruk en perifeer vaatwandoppervlak na 2 weken infusie gemeten. Uit de resultaten blijkt dat de AT2 antagonist in angiotensine II geïnfundeerde schijn-geopereerde dieren geen effect heeft op de bloeddruk (deze wordt onveranderd verhoogd) en in de meeste arteriën geen effect heeft op het vaatwandoppervlak. In de infarct dieren echter had de infusie met AT2 antagonist een substantiële bloeddrukstijging tot gevolg, maar veranderingen in het perifere vaatwandoppervlak werden niet gevonden. Uit de resultaten van dit experiment blijkt dat in infarct dieren, de AT2 receptor, als natuurlijke antagonist van de AT1 receptor, wél betrokken is bij het laag houden van de bloeddruk gedurende een infusie van angiotensine II in infarct dieren, maar niet bij de veranderingen in de perifere vaatwandstructuur.

Wat overblijft is de vraag, welke systemen betrokken zijn in de regulatie van perifere vaatwandstructuur. In het laatste experiment is de potentiële rol van NO onderzocht (hoofdstuk 5). Stikstof-oxide of NO wordt onder andere gemaakt door het endotheel dat de vaatwand bekleedt. Dit door het endotheel gesynthetiseerde NO is een belangrijke vaatverwijder en betrokken bij de bloeddrukregulatie. Daarnaast remt NO de groei van de gladde spiercel in de vaatwand. De synthese van NO kan geremd worden door specifieke substanties die de activiteit van het

verantwoordelijke NO-synthetiserende enzym verlagen. Een dergelijke remmer (L-NAME) werd gedurende 2 weken geïnfundeerd in infarct en schijn-geopereerde ratten. Bovendien werd gekeken naar het effect van een combinatie van angiotensine II en L-NAME infuus in infarct dieren. De resultaten toonden aan dat de infusie van L-NAME in schijn-geopereerde dieren de bloeddruk verhoogde. Deze verhoging werd verwacht aangezien tijdens de remming van NO synthese een belangrijk vaatverwijdend systeem wegvalt. Hierbij viel op dat de bloeddruk absoluut en relatief minder verhoogd was dan tijdens een angiotensine II infuus in schijn-geopereerde dieren. Een tweede effect van het L-NAME infuus in schijn-geopereerde dieren was een verhoging van het vaatwandoppervlak van verschillende perifere grote arteriën. In de infarct dieren zorgde de L-NAME infusie eveneens voor een bloeddrukstijging die ditmaal relatief gezien vergelijkbaar was met de stijging in de L-NAME geïnfundeerde schijn-geopereerde dieren. Absoluut was de bloeddruk van L-NAME geïnfundeerde infarct dieren nog steeds lager dan in L-NAME geïnfundeerde schijn-geopereerde dieren. Wat het vaatwandoppervlak van de perifere arteriën betreft, bleek dat bij een van de onderzochte arteriën (de halsslagader=arteria carotis) het vaatwandoppervlak wel vergroot was in L-NAME geïnfundeerde infarct dieren, terwijl in andere grote arteriën geen structurele veranderingen optraden. Alhoewel zowel angiotensine II als L-NAME een lichte verhoging van de bloeddruk tot gevolg had in infarct dieren, had de combinatie van beide geen effect op de bloeddruk (d.w.z. vergelijkbaar met L-NAME geïnfundeerde infarct dieren). Echter, het vaatwandoppervlak van alle bestudeerde perifere arteriën was substantieel verhoogd in de infarct dieren geïnfundeerd met zowel angiotensine II als L-NAME. Uit de resultaten van hoofdstuk 4 en 5 wordt geconcludeerd dat verschillende systemen betrokken zijn bij het laag houden van de bloeddruk en het optreden van structurele vaatwandveranderingen tijdens een angiotensine II infuus in infarct dieren. De AT₂ receptor lijkt betrokken te zijn bij het laag houden van de bloeddruk in angiotensine II geïnfundeerde infarct dieren. Een vaatverwijdend systeem als NO lijkt betrokken te zijn bij de veranderingen in de perifere vaatwandstructuur. Immers, de infusie van de NO-synthase remmer L-NAME bleek het vaatwandoppervlak van de halsslagader al te verhogen, terwijl de combinatie van zowel angiotensine II als L-NAME het vaatwandoppervlak van diverse grote arteriën vergrootte.

Samenvattend, in dit proefschrift wordt aangetoond dat perifere structurele vaatwandveranderingen zich pas in een laat stadium na het optreden van een hartinfarct in de rat ontwikkelen. Bovendien blijkt dat perifere arteriën in infarct dieren relatief ongevoelig zijn voor hormonen met een groei stimulerende werking. Uit de experimenten beschreven in dit proefschrift blijkt dat dit met name het gevolg is van een activatie van groei remmende en vaatverwijdende systemen.